

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

19 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

12 Offenlegungsschrift
11 DE 3238984 A1

51 Int. Cl. 3:
A61K31/57

54

21 Aktenzeichen:
22 Anmeldetag:
43 Offenlegungstag:

P 32 38 984.1
21. 10. 82
5. 5. 83

DE 3238984 A1

30 Unionspriorität: 32 33 31

26.10.81 FR 8120034

72 Erfinder:

gleich Anmelder

71 Anmelder:

Besins, Jean Louis Abel, 75018 Paris, FR

74 Vertreter:

Berendt, T., Dipl.-Chem. Dr.; Leyh, H., Dipl.-Ing. Dr.-Ing.,
Pat.-Anw., 8000 München

Behördeneigentum

54 Arzneimittel auf Basis von Progesteron

Arzneimittel auf Basis von Progesteron für die Behandlung von Erkrankungen der weiblichen Brust, wie z.B. der Mastodynie und Mastopathie. Dieses Arzneimittel ist dadurch gekennzeichnet, daß das Progesteron in Form eines Gels vorliegt, das auf perkutanem Wege verabreicht werden kann.

(32 38 984)

DE 3238984 A1

ORIGINAL INSPECTED

BUNDESDRUCKEREI BERLIN 03. 83 308 018/849

3/70

21.10.82

3238984

1

Patentanwälte
Dr. rer. nat. Thomas Berendt
Dr.-Ing. Hans Leyh
Munich Wiener Str. 20 - D 8000 München 80

5

A 14 586

10 Anmelder: Jean Louis Abel BESINS
23, rue Raynouard
F-75016 Paris

P a t e n t a n s p r ü c h e

15

1. Arzneimittel auf Basis von Progesteron für die Behandlung von Erkrankungen der weiblichen Brust, insbesondere der Mastodynie und Mastopathie, dadurch gekennzeichnet, daß es in Form eines Gels vorliegt, das
20 auf perkutanem Wege verabreicht werden kann.

2. Arzneimittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es sich dabei um ein Hydroalkoholgel handelt.

25 3. Arzneimittel nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß es 1 % reines Progesteron enthält.

4. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß es einen Hilfsstoff enthält, der besteht
30 aus einem Carboxypolyvinylpolymeren, Triäthanolamin, 95 %igem Alkohol und gereinigtem Wasser.

35

21.10.82

3238984

~~1~~ 2

1

5

A 14 586

10

Anmelder: Jean Louis Abel BESINS
23, rue Raynouard
F-75016 Paris

15

Arzneimittel auf Basis von Progesteron

Die Erfindung betrifft ein Arzneimittel auf Basis von Pro-
20 gesteron für die Behandlung von Erkrankungen der Brust,
wie z.B. der Mastodynie und Mastopathie. Dieses Arzneimittel
ist dadurch gekennzeichnet, daß das Progesteron in Form
eines Gels vorliegt, das auf perkutanem Wege verabreicht
werden kann.

25

Erfindungsgemäß wurde gefunden, daß das Progesteron unter
den Hormonsteroiden die Besonderheit hat, in der Haut in
Derivate umgewandelt zu werden, deren hormonale Aktivität
praktisch Null zu sein scheint. Daraus resultiert, daß dann,
30 wenn eine Progesteronlösung auf perkutanem Wege verabreicht
wird, 80 % der Steroide in der Haut abgebaut werden und nur
20 % die Hautbarriere passieren können. Die perkutane
Verabreichung von Progesteron bietet nun in der Pathologie
der weiblichen Brust einen speziellen Vorteil, weil sie
35 die Verabreichung und Konzentration einer beachtlichen Menge
Progesteron in der Brust selbst des weiblichen Empfängers
erlaubt. Im Gegensatz dazu wird eine für einen therapeuti-

BAD ORIGINAL

21.10.82

3238984

-2- 3

- 1 schen Effekt in dem Gebiet der weiblichen Brust gerade ausreichende Konzentration bei Verabreichung auf oralem Wege oder durch Injektion häufig nur auf Kosten einer übermäßig hohen Aktivität in dem Bereich des Uterus erzielt, die
5 manchmal eine Atrophie des Endometriums, ja sogar eine Metrorrhagie mit sich bringt. Die perkutane Verabreichung erlaubt somit die Umkehr der Ungleichheit der jeweiligen Konzentrationen und die Erzielung des gewünschten Effektes in der Brustdrüse, ohne daß eine unerwünschte Wirkung im
10 Uterus erzielt wird.

- Erfindungsgemäß wird das Progesteron nun auf perkutanem Wege verabreicht in Form eines Hydroalkoholgels mit einer Konzentration von 1 %. Das heißt, anders ausgedrückt, auf
15 100 g Zusammensetzung liegt das Progesteron in einer Menge von 1 g vor und der Hilfsstoff besteht aus einem Carboxypolyvinylpolymeren, Triäthanolamin, 95 %igem Alkohol und gereinigtem Wasser. Das Progesteron wirkt im Gebiet der Brust der durch die Östrogene hervorgerufenen Vergrößerung
20 der Kapillarpermeabilität entgegen, es nimmt am Wachstum und der Differenzierung der Galactophoren und der Acinen teil und blockiert den Zyklus der schnellen Epithelmitosen, die durch die Östrogene hervorgerufen werden.

- 25 Die Verabreichung von reinem Progesteron auf perkutanem Wege erlaubt die Behandlung und Vorbeugung der vasculären und zellulären Effekte eines lokalen Defizits an Progesteron im Bereich der Brüste. Es kann in allen Fällen der gutartigen Brustpathologie, wie z.B. der Mastodynie, Mastopathie, und zur Verhinderung von Rezidiven (Cysten, Adenofibromen) verwendet werden.
30

Es wurden therapeutische Versuche mit einer Gruppe aus 52 Frauen auf zweierlei Weise wie folgt durchgeführt:

- 35 In einer ersten Gruppe wurde 26 Patientinnen nur Progesteron auf perkutanem Wege verabreicht, während in einer zweiten Gruppe von 26 Patientinnen das Progesteron perkutan in Kombination mit einem synthetischen Luteomimetikum,

1 einem Östroprogestativum oder einem anderen Arzneimittel
mit hormonaler Zielrichtung verabreicht wurde.

In jeder der beiden Gruppen von 26 Patientinnen wurden ge-
5 zählt die essentiellen Mastodynien, d.h. die schmerzhaft-
ten Blutandrangphänomene ohne morphologisches Substrat bei
der physischen Untersuchung (4 mal in der Gruppe 1, 6 mal
in der Gruppe 2); eine Mastopathie in Form einer isolierten
Cystendystrophie oder in Form von multiplen Mikrocysten ohne
10 Mastodynie (5 mal in der Gruppe 1, 4 mal in der Gruppe 2);
eine Brustdystrophie kombiniert mit einer Mastodynie (13
mal in der Gruppe 1, 8 mal in der Gruppe 2); die Existenz
von gutartigen Formationen in der Brust in Kombination
oder nicht mit einer Mastodynie und/oder einer Cystendystro-
15 phie (4 mal in der Gruppe 1, 8 mal in der Gruppe 2).

Bei den 52 vorgenannten Patientinnen wurde das Progesteron
auf perkutanem Wege in Form eines Hydroalkoholgels mit einer
Konzentration von 1 % verabreicht. Eine Dosis von 5 g wurde
20 jeden Tag auf den beiden Brüsten verteilt ab Beginn des
Zyklus und während der Regel für eine Dauer von 1 Monat,
dann in einem zweiten Teil des Zyklus in den beiden folgen-
den Monaten.

25 In der Gruppe 1 waren die Ergebnisse ausgezeichnet in 8 Fäl-
len und gut in 7 Fällen. Die Ergebnisse wurden als ausge-
zeichnet angesehen, wenn bei den Patientinnen eine Besse-
rung oder ein Verschwinden der Mastodynie, ein Rückgang
der Brustschwellung unter Verschwinden der Phänomene der
30 lokalen Hauthypervaskularisation beobachtet wurde und, wenn
diese von einer Mastopathie begleitet war, wenn diese sich
rückbildete. Die Ergebnisse wurden als gut angesehen, wenn
die Mastodynie verschwand und das Mastoseelement bestehen
blieb, und sie wurden als mittelmäßig angesehen, wenn
35 Störungen bestehen blieben, die jedoch gemildert waren.
In der Gruppe 1 wurden nur 7 mittelmäßige Fälle und 3
Mißerfolge erhalten.

21.10.82

3238984

-A 5

1 Bei den Patienten der Gruppe 2 waren die Ergebnisse variabel
als Funktion der therapeutischen Verabreichung von Proge-
steron auf perkutanem Wege und der Luteomimetika auf oralem
5 tisch allen Typen der Kombination wurde stets eine Mehrzahl
von Fällen mit ausgezeichneten oder guten Ergebnissen er-
halten. Die allgemeine Verträglichkeit war in allen Fällen
ausgezeichnet. Es wurde keine Auswirkung der perkutanen
Therapie durch das Progesteron auf den Menstrualzyklus,
10 weder auf die digestive Funktion insbesondere in der Leber
noch eine Gewichtszunahme, wie sie bei der oralen Verabrei-
chung von Luteomimetika oder Östroprogestativa feststellbar
ist, festgestellt. Es wurde darüber hinaus keine lokale
Hautunverträglichkeit bei der Verabreichung, weder ein
15 Allergiephänomen noch eine Hautpigmentation festgestellt.

---.

20

25

30

35

BAD ORIGINAL